

Opciones para seleccionar límites analíticos de desempeño en el laboratorio clínico

Palabras clave: Especificaciones analíticas de calidad, calidad analítica, límites analíticos de desempeño, requisitos metroológicos, objetivos analíticos.

Key words: Analytical quality specifications, analytical quality, analytical limits of performance, metrological requirements, analytical goals.

Recibido: 16/10/2011
Aceptado: 25/11/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Aida Porras-Caicedo,* Daniela Moreno,** Oriana Lugo,** Katherine Peña,** Johana Ibarguen,** Alexandra Amariles,** Mónica Díaz **

* Dirección Científica Quik.

** Universidad Católica de Manizales.

Correspondencia:

Aida Porras-Caicedo

E-mail: aida_porras@quikltda.com

Resumen

En este documento se revisa el concepto de límites analíticos de desempeño (LAD), estableciendo su comparación con expresiones sinónimas utilizadas en la literatura. Se resalta la importancia de seleccionar límites analíticos de desempeño y se plantean diferentes opciones para que los laboratorios clínicos los puedan elegir. Se describen con mayor detalle las opciones derivadas de variabilidad biológica en el modelo tri-level, de CLIA, de las Guías Alemanas RiliBAK y del estado del arte por percentiles.

Abstract

This paper reviews the concept of analytical performance limits highlights the importance of selecting analytical limits of performance and present different options for the clinical laboratories to choose from, is described in more detail the options derived from biological variability in the tri-level model, CLIA, the German Guidelines RiliBAK and state of art in percentiles.

www.medigraphic.org.mx

Introducción

En las últimas décadas se han realizado varias aproximaciones para que el laboratorio defina límites analíticos de desempeño. Por ejemplo, en

1988, en los Estados Unidos de América (EUA), se determinaron errores totales máximos permisibles para 75 analitos¹ definidos por el estado del arte de la época. En 2011, en Alemania, Haeckel R y Wosniok W² combinan la base de variabilidad bio-

lógica con el estado del arte técnico y proponen el índice de falsos positivos para determinar límites analíticos para imprecisión y sesgo individualmente.

Establecer límites analíticos de desempeño que determinen y expliciten claramente los errores máximos permisibles en los resultados de las mediciones es fundamental para aplicar e interpretar adecuadamente herramientas estadísticas de control de calidad, tales como media, coeficiente de variación, sesgos, sigmometría, error analítico crítico (EAc) y error sistemático crítico (ESc), entre otras. Aplicadas de manera adecuada, estas herramientas permiten verificar continuamente si los desempeños de los sistemas y procedimientos de medición están dentro de los límites máximos permitidos establecidos previamente por el laboratorio, tal como lo explicita la guía C24-A3 de la CLSI³ en el numeral 6.1 en el cual se indica que si un procedimiento de control de calidad se realiza para verificar la adherencia a la calidad requerida, entonces la calidad requerida debe ser definida.

36

Si además estamos conscientes que, salvo excepciones, la imprecisión cero no existe y que cada vez que se entrega un valor medido de un paciente existirá un error de medición, es importante establecer límites analíticos de desempeño en forma de imprecisiones, sesgos o errores analíticos totales máximos permitidos. No se debe olvidar que los errores de medición tienen implicaciones económicas y clínicas, ya que estos errores pueden generar tratamientos y esperas innecesarias e incluso omisiones que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes.

Los límites analíticos de desempeño deben ser el parámetro de comparación con el cual cada laboratorio determina si valida o no las mediciones realizadas. Aunque no existe un consenso global acerca de cuáles deben ser los límites analíticos de desempeño, algunos autores han propuesto diferentes aproximaciones, tales como derivados de la variabilidad biológica,²⁰ derivados del estado actual de la tecnología (llamado también estado de arte),

o derivados del estado del arte por percentiles. En algunos países se han establecido límites analíticos de desempeño, como es el caso de CLIA⁵ en EUA o RiliBAK⁴ en Alemania.

En 1999, Kaplan⁵ avaló las cinco categorías propuestas en el consenso de Estocolmo. Diferentes autores han hecho recientemente otras propuestas, entre ellos Klee⁶ quien ha presentado seis opciones para establecer límites analíticos de desempeño (LAD). Buño, Calafell y Morancho⁷ han publicado una propuesta para buscar un Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica para tres sociedades relacionadas con el laboratorio clínico en España. Haeckel y Wosniok² también han propuesto determinar límites analíticos de desempeño a partir de los índices de falsos positivos.

Concepto de límites analíticos de desempeño

El significado de la palabra límite indica algo que no podemos o no debemos traspasar, un máximo permitido, una línea o un tope que no se puede rebasar. Así como la palabra límite en sí misma puede tener varios sinónimos, el concepto de la expresión "límites analíticos de desempeño" (LAD), también tiene diferentes expresiones sinónimas.

Por ejemplo, ISO 3534-2 utiliza la expresión *límites de tolerancia*,⁸ definiendo ésta como la variación especificada de valores que están dentro de los límites superiores e inferiores permisibles. La guía EP21-A de la CLSI⁹ utiliza la expresión *límites de error total*, indicando en el numeral 4.3 que los laboratorios deben establecer límites de error analítico.

Las guías RiliBAK,^{4,10} publicadas en el 2008, utilizan la expresión *errores máximos permisibles* como los límites establecidos para la desviación permitida con respecto a un valor "diana" o valor objetivo.

Otras expresiones como *especificaciones de calidad* utilizada por Dybkaer (1999),¹¹ *objetivos de calidad* utilizada por Miro, Fuentes-Arderiu¹²

y Klee,¹³ entre otros, son expresiones sinónimas del mismo concepto de límites analíticos de desempeño.

El hecho es que, independientemente de la expresión utilizada, ya sea especificaciones de calidad, objetivos de calidad, límites analíticos de desempeño o requisitos metrologicos, tal como lo indica Sikaris,¹⁴ un requerimiento de calidad analítica es fundamental para controlar la calidad en el laboratorio clínico y definir requerimientos de calidad o LAD, implica el entendimiento del objetivo analítico, la observación de que el ensayo cumple con los objetivos analíticos, el establecimiento del propio desempeño con la prueba, determinar alarmas y límites, aplicar herramientas de control de calidad para cada paso importante.

Límites analíticos de desempeño definidos por variabilidad biológica

Derivado del concepto de variabilidad biológica (VB) intra e interindividual, las cuales provienen de la variación de las concentraciones de los analitos en un mismo individuo alrededor de su punto homeostático *in vivo*, y a la variación de las concentraciones entre individuos de condiciones similares, Callum Fraser¹⁵ explica tres tipos de especificaciones conocidas como especificaciones óptimas, deseables y mínimas derivadas de variabilidad biológica (VB). A este modelo se le ha llamado también modelo trilevel.⁶

Estos límites han sido determinados por las fórmulas que aparecen abajo, las cuales fundamentalmente utilizan la conocida fórmula de error total máximo permisible:

Especificaciones mínimas de calidad

$$TE_a = Z(0.75 * CV_i) + 0.375 \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$$

Especificaciones deseables de calidad:

$$TE_a = Z(0.5 * CV_i) + 0.25 \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$$

Especificaciones óptimas de calidad:

$$TE_a = Z(0.25 * CV_i) + 0.125 \sqrt{(CV_i^2 + CV_g^2)}$$

Para determinar el límite analítico de desempeño derivado de variabilidad biológica es necesario conocer la variabilidad biológica intra e interindividual del analito, de hecho durante las décadas de los 80 y 90 se realizaron muchas publicaciones sobre estudios de variabilidad biológica para diferentes analitos, especialmente en el área de química, para pruebas de coagulación. Wada¹⁶ publicó un estudio acerca de objetivos analíticos para pruebas de coagulación.

Información sobre coeficientes de variabilidad biológica intra e interindividual se pueden encontrar en diferentes fuentes, entre ellas en el libro de Callum Fraser,¹⁵ la página web de la sociedad española de Química clínica¹⁷ y la página web de Rhoads.¹⁸ Recientemente, Porras-Caicedo¹⁹ ha consolidado límites analíticos de desempeño, incluidos los derivados de variabilidad biológica para mensurandos.

Límites analíticos por desempeños definidos por RiliBAK

RiliBAK es un conjunto de normas de calidad alemanas^{4,10} que están vinculadas con las normas ISO 15189. Estas normas proporcionan límites de desempeño y errores; un laboratorio puede trabajar con ellas para reportar sus análisis con confianza y calidad.

Las guías RiliBAK establecieron especificaciones de calidad para 67 mensurandos en suero, 10 en orina y siete en líquido cefalorraquídeo. Estas especificaciones establecidas se crearon por medio de encuestas realizadas a varios laboratorios clínicos; con los datos obtenidos, se seleccionaron los datos extremos para formular las directrices finales; esta fórmula y los datos fueron mejorados con el tiempo, siendo remplazados por el porcentaje de desviación de la raíz media cuadrática (%RSM), el cual destacaba el error total.

El porcentaje de desviación de la raíz media cuadrática o %RMSD se obtiene con los datos del control de calidad interno del laboratorio, los cuales se deben recabar en un tiempo recomendado mínimo de 20 días, aquí la fórmula para calcularlo:

$$\%RMSD = \frac{\sqrt{k^2(SD_{CC}^2) + Bias^2}}{TV}$$

RiliBAK considera para algunos analitos especificaciones de calidad diferentes para cada nivel de concentración

Límites analíticos de desempeño definidos por CLIA

CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*)¹ es la reglamentación federal de Estados Unidos que establece normas y estándares para el laboratorio clínico y de investigación, las cuales garantizan la exactitud, precisión y fiabilidad en los análisis realizados en los laboratorios. CLIA está amparado por el Centro para Servicios de Medicare y Medicaid (CMS).

CLIA introdujo el concepto de error total, el cual se traduce en límites de desempeño analítico. Estos límites máximos de desempeño están establecidos para la mayoría de mensurandos, en donde más crítica sea la prueba, más exigentes son los requisitos. En caso de que éstos no se encuentren en las tablas de CLIA, se indica tomar una prueba con características similares.

En 1988, CLIA determinó errores totales máximos permitidos para 75 mensurandos, basados en el estado del arte de ese momento, por lo cual algunos indican que son obsoletos.

Límites analíticos de desempeño definidos por el estado del arte por percentiles

La definición de límites analíticos de desempeño basados en el estado del arte por percentiles es

una variación a la definición por el estado del arte. El estado del arte por percentiles permite clasificar los laboratorios con mejores desempeños, desempeños medios y altos desempeños.

La idea propuesta por Fuentes Arderiu^{20,21} permite que el laboratorio tenga la opción de decidir compararse con los mejores o los peores laboratorios en términos de desempeño analítico, teniendo la ventaja que estos límites en virtud de que están basados en el estado del arte son alcanzables.

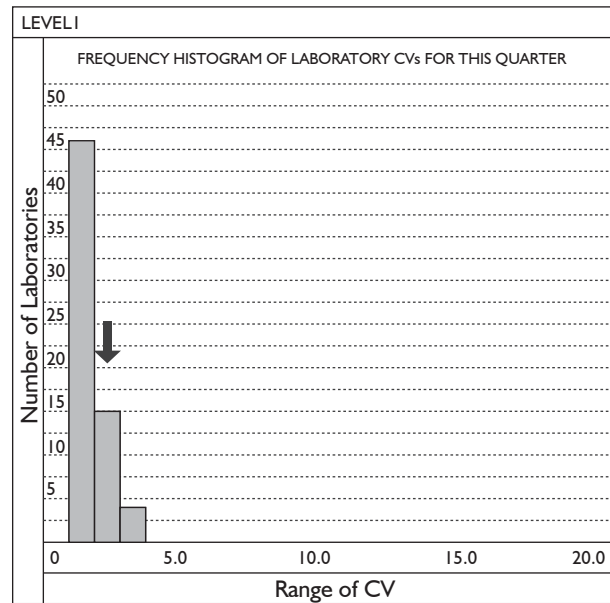
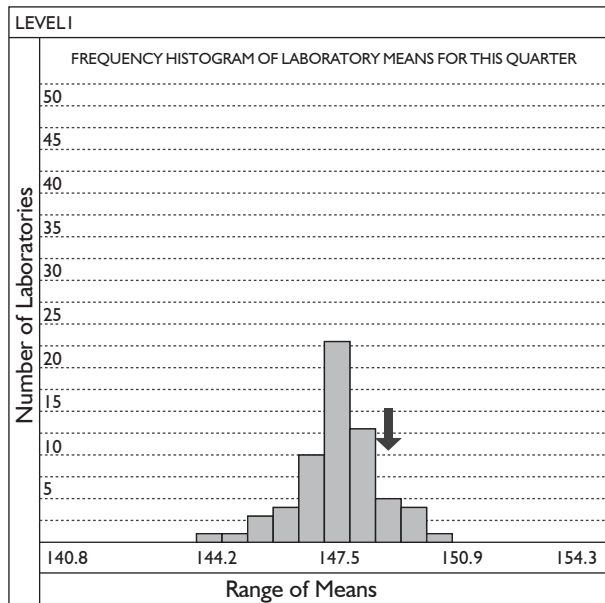
Con la implementación del estado del arte por percentiles, el laboratorio puede fijar límites comparándose con los mejores laboratorios, los peores o los intermedios.

Para poder emplear esta opción, el laboratorio debe tener acceso a una comparación interlaboratorios, tales como las de programas de comparación externa, pero preferiblemente de comparación de control de calidad interna debido a que éstos reflejan las imprecisiones reales de los laboratorios participantes y no sólo un dato periódicamente como en los programas de control de calidad externo. De hecho, ISO 15189 recomienda, en el numeral 5.6.4, que el laboratorio debe participar en comparaciones interlaboratorios.²² Porras-Caicedo¹⁹ plantea la forma de definir límites analíticos de desempeño a través de reportes de comparación interlaboratorios como el *Statistical profile report* del programa UNITY de Bio-Rad, reporte en el cual mensualmente se determinan las características de desempeño de laboratorios participantes agrupados por metodología y sistema de medición en términos de sesgo e imprecisión, ordenándolos desde el percentil 10 hasta el percentil 90.

Utilizando esta información, el laboratorio puede emplear la fórmula para calcular el ETmp descrita en la literatura, entre otros por Krouwer²³ y Porras-Caicedo,¹⁹ de la siguiente forma: $ETmp = z * CV + I\%sesgol$, siendo z la constante de confiabilidad y $I\%sesgol$ el valor absoluto del sesgo.

| | | | |
|-------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| Sodium | | Your Lab 2s Range | Your Lab 3s Range |
| ISE indirect | This Quarter | 144.1 – 153.7 | 141.7 – 156.1 |
| mEq/L | This Year | 145.0 – 153.9 | 142.8 – 156.1 |
| Dedicated Reagent | | | |

| | Summary Statistics This Quarter | | | | Summary Statistics This Year | | | |
|------------|---------------------------------|------------|--------------|----------|------------------------------|------------|--------------|----------|
| | Your Lab | Peer Group | Method Group | All Labs | Your Lab | Peer Group | Method Group | All Labs |
| Median | N/A | 147.45 | 146.84 | 146.89 | N/A | 147.38 | 146.61 | 146.70 |
| Mean | 148.89 | 147.54 | 146.66 | 146.63 | 149.44 | 147.38 | 146.32 | 146.39 |
| SD | 2.39 | 2.24 | 2.93 | 4.57 | 2.23 | 2.32 | 3.03 | 3.68 |
| CV | 1.61 | 1.52 | 2.00 | 3.12 | 1.49 | 1.58 | 2.07 | 2.52 |
| /Lab Bias/ | N/A | 0.92 | 1.52 | 1.54 | N/A | 1.40 | 2.13 | 2.09 |
| # Labs | 1 | 66 | 476 | 594 | 1 | 79 | 587 | 751 |
| # Points | 166 | 8,610 | 43,089 | 48,474 | 449 | 26,791 | 140,117 | 158,323 |



Peer Group

| Your Lab | | Percentile Distribution | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--------|-------------------------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|------|------|-----------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|------|------|------|
| | | This Quarter | | | | | | | | | | This Year | | | | | | | | | |
| | | 10° | 20° | 30° | 40° | Median 50° | 60° | 70° | 80° | 90° | 95° | 10° | 20° | 30° | 40° | Median 50° | 60° | 70° | 80° | 90° | 95° |
| Peer | /Bias/ | 0.062 | 0.146 | 0.196 | 0.290 | 0.412 | 0.580 | 0.679 | 0.961 | 1.35 | 1.40 | 0.075 | 0.119 | 0.273 | 0.377 | 0.472 | 0.589 | 0.740 | 1.03 | 1.28 | 1.65 |
| | SD | 1.03 | 1.14 | 1.26 | 1.43 | 1.55 | 1.65 | 2.17 | 2.76 | 3.11 | 3.48 | 1.18 | 1.37 | 1.47 | 1.55 | 1.77 | 1.86 | 2.25 | 2.92 | 3.48 | 4.38 |
| | CV | 0.701 | 0.775 | 0.849 | 0.967 | 1.05 | 1.13 | 1.47 | 1.87 | 2.14 | 2.37 | 0.804 | 0.928 | 0.991 | 1.06 | 1.19 | 1.27 | 1.53 | 1.97 | 2.37 | 3.00 |
| Method | /Bias/ | 0.229 | 0.434 | 0.614 | 0.803 | 1.04 | 1.26 | 1.52 | 1.77 | 2.24 | 3.03 | 0.240 | 0.450 | 0.664 | 0.883 | 1.07 | 1.31 | 1.60 | 1.89 | 2.44 | 2.94 |
| | SD | 0.965 | 1.20 | 1.33 | 1.46 | 1.60 | 1.83 | 2.02 | 2.42 | 3.04 | 3.93 | 1.10 | 1.29 | 1.44 | 1.58 | 1.79 | 1.99 | 2.25 | 2.69 | 3.40 | 3.94 |
| | CV | 0.652 | 0.813 | 0.906 | 0.995 | 1.10 | 1.26 | 1.40 | 1.65 | 2.09 | 2.65 | 0.751 | 0.872 | 0.978 | 1.08 | 1.22 | 1.36 | 1.55 | 1.86 | 2.34 | 2.71 |
| All Labs | /Bias/ | 0.245 | 0.437 | 0.637 | 0.811 | 1.06 | 1.31 | 1.59 | 1.86 | 2.55 | 3.22 | 0.217 | 0.433 | 0.658 | 0.888 | 1.10 | 1.32 | 1.64 | 1.98 | 2.61 | 3.10 |
| | SD | 0.935 | 1.17 | 1.34 | 1.46 | 1.64 | 1.88 | 2.08 | 2.48 | 3.26 | 3.94 | 1.10 | 1.28 | 1.44 | 1.62 | 1.82 | 2.05 | 2.33 | 2.78 | 3.57 | 4.16 |
| | CV | 0.640 | 0.806 | 0.908 | 0.994 | 1.13 | 1.30 | 1.42 | 1.70 | 2.21 | 2.73 | 0.751 | 0.872 | 0.982 | 1.10 | 1.25 | 1.41 | 1.60 | 1.90 | 2.43 | 2.84 |

Figura 1. Valores de imprecisión y sesgo para el sodio nivel 2 en un reporte «statistical profile» del programa de comparación interlaboratorios.

Comparación de límites analíticos para algunos mensurandos

En las figuras 2 a 5 se puede observar límites analíticos de desempeño para cuatro mensurandos: sodio, cloro, bilirrubina total y colesterol, comparando las tres categorías de variabilidad biológica tomados de la base de datos publicada en la página

de la Sociedad Española de Química Clínica,¹⁷ de CLIA,¹ RiliBAK¹⁰ y realizando el cálculo del error total del estado del arte por percentiles a partir del reporte perfil estadístico («statistical profile») del programa de comparación interlaboratorios de Bio-Rad laboratorios²⁴ (figura 1) del mes de octubre del 2011 con un número n de laboratorios participantes entre 55 y 67. Los cálculos se realizaron utilizando la constante $Z = 1.65$.

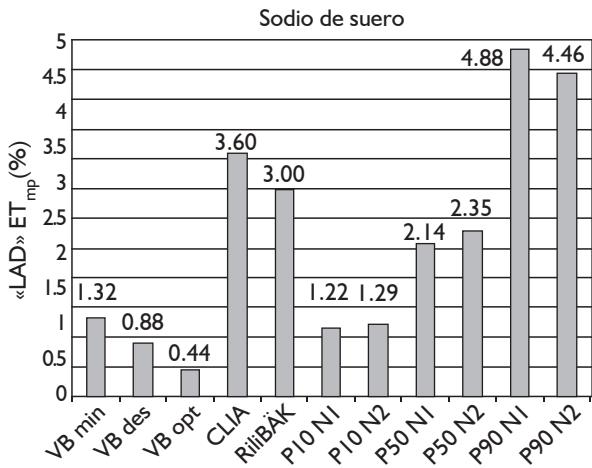


Figura 2. Comparación de diferentes límites analíticos de desempeño (Et_{mp}) para el sodio en suero. Los Et_{mp} derivados de variabilidad biológica y para los percentiles se calcularon con $Z=1.65$

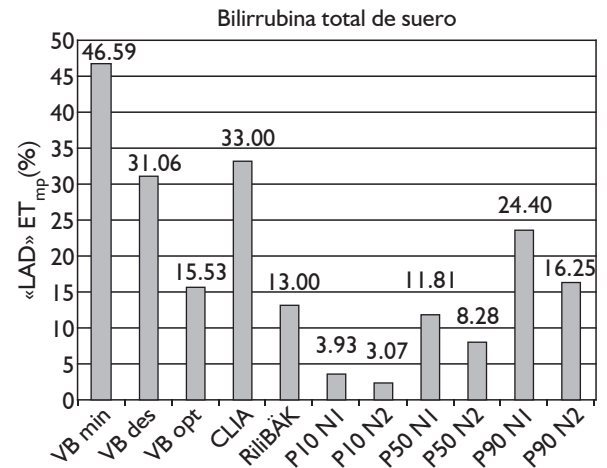


Figura 4. Comparación de diferentes límites analíticos de desempeño (Et_{mp}) para bilirrubina total en suero. Los Et_{mp} derivados de variabilidad biológica y para los percentiles se calcularon con $Z=1.65$

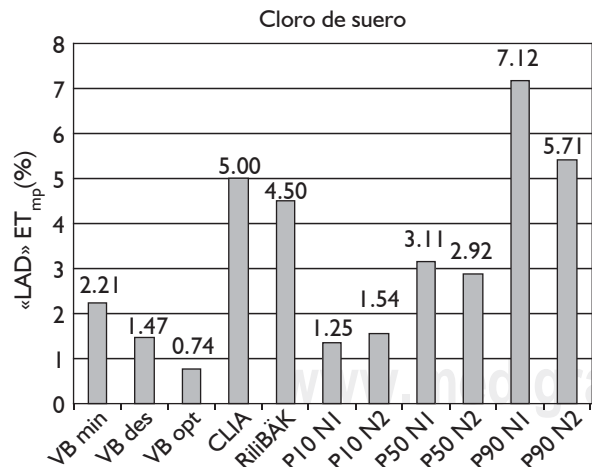


Figura 3. Comparación de diferentes límites analíticos de desempeño (Et_{mp}) para el cloro en suero. Los Et_{mp} derivados de variabilidad biológica y para los percentiles se calcularon con $Z=1.65$

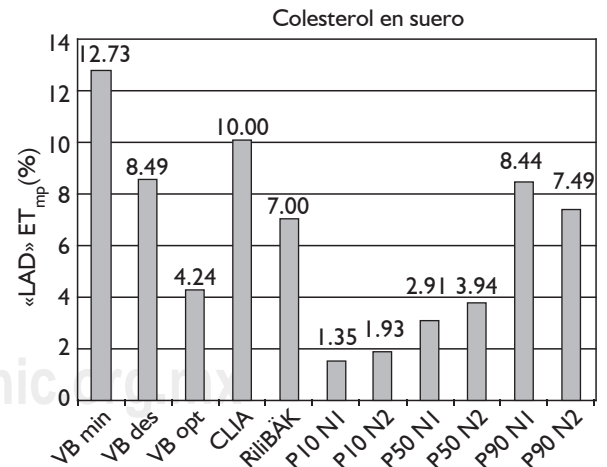


Figura 5. Comparación de diferentes límites analíticos de desempeño (Et_{mp}) para colesterol en suero. Los Et_{mp} derivados de variabilidad biológica y para los percentiles se calcularon con $Z=1.65$

Se puede observar que para el sodio, la variabilidad biológica (VB) no es alcanzable por el estado técnico del arte para el sistema de medición utilizado en este ejemplo; así es que, si el laboratorio decide seleccionar la opción de variabilidad biológica especificaciones mínimas (VBmin), este requisito nunca será alcanzable; la misma situación se puede observar para el cloro. Por el contrario, seleccionar la opción de variabilidad biológica especificaciones óptimas (VBopt) para colesterol y bilirrubina total sería una opción muy laxa, pues el estado técnico del arte permite desempeños mucho mejores que VBopt.

En general, es difícil seleccionar todos los límites analíticos de desempeño (LAD) de una sola familia, ya que si se seleccionan las especificaciones de variabilidad biológica especificaciones mínimas (VBmin) para todos los mensurandos del área de química, por ejemplo, porque para algunos analitos se tendrían LAD muy laxos y para otros LAD no alcanzables. Podría ser conveniente comparar las opciones disponibles mensurando por mensurando para seleccionar posteriormente, con base en esta comparación, el LAD más adecuado para el laboratorio.

Conclusiones

Para lograr un adecuado control de calidad, los laboratorios clínicos deben establecer límites analíticos de desempeño para los sistemas y procedimientos de medición correspondientes a cada analito o mensurando. Independientemente de la forma elegida para seleccionar los límites analíticos de desempeño (LAD), éstos son el punto de partida para diseñar un programa de control de calidad analítico, el cual debe estar dirigido precisamente a garantizar que las mediciones realizadas en el laboratorio se mantengan dentro de los límites de error previamente seleccionados.

Es claro que no existe un consenso global para definir o seleccionar estos LAD, por lo cual los laboratorios deben analizar las diferentes opciones

utilizadas y reportadas en la literatura para garantizar que estos requisitos sean alcanzables y que los resultados de las mediciones de sus pacientes tengan la utilidad clínica requerida.

Referencias

1. US Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid and CLIA programs: Regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Federal Register 1992; 57: 7002-7186.
2. Haeckel R, Wosniok W. A new concept to derive permissible limits for analytical imprecision and bias considering diagnostic requirements and technical state-of-the-art. Clin Chem Lab Med 2011; 49: 623-635.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and definitions; approved guideline. 3rd ed (CLSI doc C24-A3). CLSI, Wayne; 2006.
4. Perry J Rilibak: Quality goals the german way. <http://www.westgard.com/rilibak-2.htm> (accesado 25 de Julio, 2011)
5. Kaplan LA. Determination and application of desirable analytical performance goals: The ISO/TC 212 approach. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 479-482.
6. Klee GG. Establishment of outcome-related analytical performance goals. Rev Clin Chem 2010; 56: 714-722.
7. Buño A, Calafell R, Morancho J. Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. Laboratorio Clínico 2008; 1: 35-39.
8. International Organization for Standardization. Statistics - vocabulary and symbols. Part 2: Statistical quality control. ISO 3534-2. Geneva; 1993.
9. Clinical Laboratory Standards Institute CLSI EP21-A. Estimation of total analytical error for clinical laboratory methods. Wayne; 2003. p. 89-140.
10. Deutsches Ärzteblatt; Jg 105; Heft 7; 15. February (2008); Seite 341 - 355. RilibAK.
11. Dybkaer R. Setting quality specifications for the future with newer approaches to defining uncertainty in laboratory medicine. Rev Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 579-584.
12. Fuentes-Arderiu X. Analytical goals for transferability. Eur J Clin Chem. Clin Biochem 1991; 29: 529-550.
13. Klee G. Analytic performance Goals bases on direct effect on analytic bias on medical classification decisions. Frontiers Lab Pract Res 1995; 219-226.
14. Sikaris K. Analytical Quality: What Should we be aiming for? Clin Biochem 2008; 29 (S5-S10): 156-162.
15. Fraser C. Biological Variation: From Principles to Practice. AACCPress; 2001.
16. Wada Y et al. Analytical goals for coagulation test based biological variation. Rev Clin Chem Lab Med 2004; 42: 151-155.
17. www.seqc.org
18. www.rhoads.com
19. Porras CA. Herramientas conceptuales y estadísticas para el mejoramiento continuo de la calidad en medicina del laboratorio. Seminario de grado carrera de Bacteriología. Manizales, Colombia; Universidad Católica de Manizales. 2011.
20. Fuentes-Arderiu X, Miro'-Balague J. State of the art instead of biological variation to set requirements for imprecision. Clin Chem 2000; 46 (10).

21. Fuentes-Arderiu X. Requisitos metrológicos para los laboratorios clínicos. *Take Control* 2008; 4 (13). <http://qcnet.com/Portals/75/Gaceta%2013.pdf>.
22. ISO 15189:2007 Medical laboratories: Particular requirements for Quality and Competence. 2007.
23. Krouwer J. Setting performance goals and evaluating total analytical error for diagnostic assays. *Clin Chem* 2002; 48 (6): 919-927.
24. Bio-Rad Laboratories Inc. Statistical Profile. UNITY Interlaboratory comparison Report, 2011.